

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

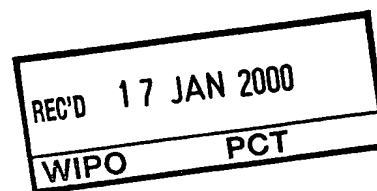
**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Bescheinigung**

EP 99 / 9296  
EJ

**09/869395**

Die Aventis Research & Technologies GmbH & Co KG in Frankfurt am Main/  
Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mundpflegemittel enthaltend sphärische Mikropartikel  
auf Basis linearer wasserunlöslicher Polyglucane"

am 28. Dezember 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüngli-  
chen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 7/16 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 17. September 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Ebert

Aktenzeichen: 198 60 373.8

Beschreibung

5

Mundpflegemittel enthaltend sphärische Mikropartikel auf Basis linearer wasserunlöslicher Polyglucane

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mundpflegemittel, das als essentiellen Bestandteil sphärische Mikropartikel auf Basis linearer wasserunlöslicher Polyglucane enthält.

15

Die Verwendung von Polyglucanen in Mundpflegemittel, insbesondere Zahnpasta und Kaugummi für die Zahnhygiene, ist seit langem bekannt.

20

Polyglucane sind jedoch eine sehr heterogene Verbindungsklasse, deren einzelne Vertreter die unterschiedlichsten Eigenschaften aufweisen. Ein bekanntes in der Natur weit verbreitetes Beispiel für Polyglucan ist Stärke. Stärke besteht aus zwei verschiedenen Polyglucanen, Amylose und Amylopektin, deren Anteil je nach Herkunft der Stärke stark variiert.

25

Amylose ist ein wasserlösliches lineares 1,4-verknüpftes Poly- $\alpha$ -glucan mit einem Molekulargewicht von etwa 50.000 bis 150.000, Amylopektin dagegen ist wasserunlöslich und hat eine hochverzweigte Struktur mit 1,4 und 1,6 Verknüpfungen mit einem Molekulargewicht von 300.000 bis 2.000.000.

30

Ein weiteres häufiges Polyglucan ist Cellulose, die wasserunlöslich und im Gegensatz zu Stärke  $\beta$ -1,4 verknüpft ist.

Stärke sowie deren Bestandteile werden in Mundpflegemitteln unter anderem als Gelierungsmittel, Füllstoff, Verdickungsmittel oder Bindemittel eingesetzt.

Beispielsweise ist in der EP-B-0 502 895 ein Verdickungsmittel für Zahnpasten beschrieben, das neben einer linearen polymeren Nichtstärkeverbindung wie Cellulose und deren Derivate, z.B. Carboxymethyl- oder Hydroxyethylcellulose, eine verzweigte Stärke enthält. Verzweigte Stärke bedeutet hierbei eine Stärke, die

wenigstens zu 70 % aus verzweigten Polyglucanen besteht und vorzugsweise ein Molekulargewicht von 1.000.000 bis 2.000.000 hat.

Es ist bekannt, Stärke oder deren Polyglucanbestandteile zur Erzielung bestimmter Eigenschaften zu derivatisieren.

So betrifft das US-Patent 5,009,882 die Verwendung einer carboxylierten Stärke in Mundpflegemitteln wie Zahnpasten oder Mundwässer zur Verhinderung der Plaquebildung. Das hier beschriebene Stärkemolekül setzt sich aus nicht carboxylierten Glucanblöcken und carboxylierten Glucanblöcken mit einem Carboxylierungsgrad von 1 bis 3 zusammen, wobei die Carboxylierung unter Ringöffnung der Glucaneinheit erfolgt.

In der EP-A-0 673 605 ist eine partikuläre Matrix als Träger für einen Aromastoff wie Zitronenöl vorgeschlagen mit dem die Lagerstabilität des Aromastoffes z.B. in Zahnpasten und Kaugummis für die Mundhygiene, verbessert werden soll.

Die Matrix besteht aus einer Mischung aus einem hydrierten Stärkehydrolysat und Maltodextrose, wobei das hydrolysierte Stärkehydrolysat ein Polyol mit einem Polymerisationsgrad von maximal 4 ist, dessen eine endständige Glucaneinheit hydrolytisch geöffnet ist.

Obwohl bereits eine Vielzahl unterschiedlicher Mundpflegemittel zur Verfügung steht, ist die Entwicklung neuer verbesserter Produkte von großer Bedeutung, da immer noch der wirksamste Schutz gegen Karies und Parodontose eine sorgfältige Zahnpflege mit geeigneten Mitteln ist.

So sollten Zahnreinigungsmittel wie Zahnpasten, Zahnpulver und Kaugummis, schonend reinigen ohne abrasiv zu wirken, um den Zahnschmelz zu schützen. Dies setzt voraus, daß in diesen Mitteln keine Komponenten enthalten sind, die abrasiv wirken können.

Zur Verbesserung der pflegenden Eigenschaften werden Mundpflegemittel häufig die unterschiedlichsten Wirkstoffe zugesetzt. Damit diese Wirkstoffe voll wirksam

werden können, ist es von Vorteil, diese in eine geeignete Matrix einzubringen, die eine optimale Freisetzung am Zielort sicherstellt.

Ganz allgemein sollten derartige Mittel auch über einen längeren Lagerzeitraum ihre Konsistenz und Wirksamkeit beibehalten.

- 5 Wesentlich für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel ist die Verwendung von sphärischen Mikropartikeln, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

10 Für die vorliegende Erfindung bedeutet Mundpflegemittel sowohl Mittel, die entweder allein der Reinigung der Mundhöhle dienen und somit den Kosmetika zuzurechnen sind, als auch Mittel, die aufgrund zusätzlicher Wirkstoffe mit spezifischen vorbeugenden und heilenden Eigenschaften zugleich noch therapeutische Zwecke verfolgen und daher als Arzneimittel anzusehen sind.

---

- 15 Beispiele für Mundpflegemittel sind Mundwässer, Mundpulver, Mundpillen, Mundsprays, Gebiß-, Prothesen- und Zahnpflegemittel wie Zahnpasten, Zahngele, Zahnreinigungspulver und Kaugummis zur Verbesserung der Mundhygiene, aber auch Plaqueanfärbetabletten zur Sichtbarmachung von Zahnbelägen, z. B. als Kontrolle.

20 Die erfindungsgemäß in Mundpflegemittel verwendeten Mikropartikel zeichnen sich insbesondere durch ihre Multifunktionalität aus und können für eine Vielzahl von unterschiedlichsten Anwendungen eingesetzt und angepaßt werden, so daß mit ihnen gezielt Mundpflegemittel für die unterschiedlichsten Anwendungszwecke erhalten werden können.

25

So können die Mikropartikel ganz allgemein die bisher in Mundpflegemitteln verwendeten herkömmlichen Polyglucane ersetzen und deren Funktion als Verdickungsmittel, Bindemittel, Füllstoff oder Gelierungsmittel übernehmen.

30 Weiter besitzen sie eine hervorragende Reinigungs- und Polierwirkung und eignen sich daher besonders gut als Putz- und Poliermittel, z. B. für die mechanische Zahn-, Gebiß- und Prothesenreinigung.

Die erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikel besitzen neben ihrer regelmäßigen sphärischen Gestalt eine sehr gute Dispergierbarkeit.

Es hat sich gezeigt, daß sie auch ohne Zusatz weiterer Hilfsmittel wie Dispergierhilfsmitteln eine stabile Dispersion ausbilden können, die selbst über einen längeren Zeitraum stabil bleibt.

So können sie z. B. stabile Emulsionen, Aerosole oder Suspensionen ausbilden. Diese Eigenschaft ist von besonderer Bedeutung für die Herstellung geeigneter Formulierungen für Mundpflegemittel, da häufig auf den Zusatz von Dispergierhilfsmitteln verzichtet werden kann oder die Menge an Dispergierhilfsmitteln verringert werden kann, wodurch die Herstellung vereinfacht und verbilligt werden kann.

---

Besondere Bedeutung für die Zahnhygiene haben Zahnpasten, in transparenter Form als Gel bezeichnet, die durch ihren Gehalt an Putz- und Polierkörpern sowie oberflächenaktiven Substanzen die plaqueentfernende Wirkung von Zahnbürsten optimieren und gegebenenfalls dem Schutz von Zahn und Zahnhalteapparat dienende Wirkstoffe wie Fluoride aufbringen.

Aufgrund ihrer gleichförmigen sphärischen Gestalt mit keinen oder nur geringfügigen Oberflächenrauigkeiten ohne große Unregelmäßigkeiten wie Vorsprünge, Ecken oder Kanten, wirken die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel nicht abrasiv und können daher vorteilhaft in Zahnpflegemittel eingesetzt werden.

Zusätzlich stellen die Mikropartikel ein ausgezeichnetes Trägermaterial für Wirkstoffe, wie heilende oder pflegende Substanzen, Aromastoffe etc. dar.

Der Wirkstoff kann hierzu den für die Herstellung der Mikropartikel verwendeten Ausgangsverbindungen zugesetzt werden, so daß die Mikropartikel aus einer Mischung aus Ausgangsverbindung und Wirkstoff vorliegen.

Der Wirkstoff kann in den Mikropartikeln verkapselt vorliegen, wobei übliche Verkapselungstechniken eingesetzt werden können. Geeignete Beispiele sind Emulsionsverfahren oder Sprühtrocknungsverfahren. Dabei fallen unter den letzten Begriff auch Sprühverfahren, bei denen die Partikel im Wirbelbett oder analogen Verfahren mit einer Lösung des Wirkstoffs besprüht werden.

Weiter kann der Wirkstoff auf der Mikropartikeloberfläche absorbiert und/oder adsorbiert vorliegen, indem z. B. der Wirkstoff und die Mikropartikel in einem geeigneten Medium suspendiert, bis zur Gleichgewichtseinstellung stehengelassen und anschließend die mit Wirkstoff beladenen Partikel abgetrennt werden.

Bei Bedarf können die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel zur kontrollierten Wirkstoffabgabe ausgestaltet werden.

---

Unter kontrollierter Wirkstoffabgabe wird verstanden, daß der Wirkstoff nicht sofort und auf einmal freigesetzt wird, sondern daß die Freisetzung über einen bestimmten Zeitraum und/oder nach Ablauf einer bestimmten Zeitperiode erfolgt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit kann beliebig in Abhängigkeit des erwünschten Verwendungszwecks gewählt werden. Sie kann über den Zeitraum konstant sein, oder sie kann zu Beginn groß sein, gefolgt von einer langsamen Freisetzung. Kontrollierte Wirkstoffabgabe kann z. B. von Vorteil für Gebiß- und Prothesenreinigungsmittel sein, die über einen längeren Zeitraum auf das Gebiß oder die Prothese einwirken, für Kaugummis, um eine gleichmäßige Wirkung und langdauernden Geschmack zu erzielen, oder für die gezielte lokale Verabreichung in der Mundhöhle, im Rachen, an den Zähnen, usw., die auch unter den Begriffen „mucosale“ oder „buccale“ Anwendungen zusammengefaßt werden können, z.B. auch in Form von sogenannten Drug Delivery Systemen.

Es versteht sich, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit und die Abbaugeschwindigkeit der Mikropartikel stark von der Art der Ausgangsmaterialien des eingesetzten Wirkstoffs, der Partikelgröße und dem Herstellverfahren abhängen. Je nach Bedarf kann der Fachmann durch einfache routinemäßige



Variationen dieser Parameter ein für seinen speziellen Verwendungszweck maßgeschneidertes System erzeugen.

5 Eine ausführliche Beschreibung der Verwendung der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel als Mittel zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen gibt die nicht-vorveröffentlichte deutsche Anmeldung der Anmelderin mit dem amtlichen Aktenzeichen 198 16 070.4 „Retardtablette, hergestellt aus linearen wasserunlöslichen Polysacchariden“, auf die hier in diesen Zusammenhang ausdrücklich verwiesen wird.

10 Aufgrund ihrer guten Dispergierbarkeit und Eignung als Trägermaterial können mit den erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikeln vorteilhaft Mundsprays auf Aerosolbasis erhalten werden.

---

15 Unter sphärischen Mikropartikeln sind Mikropartikel zu verstehen, die annähernd Kugelform besitzen. Bei Beschreibung einer Kugel durch von einem gemeinsamen Ursprung ausgehende, in den Raum gerichtete Achsen gleicher Länge, die den Radius der Kugel in alle Raumrichtungen definieren, ist für die sphärischen Partikel eine Abweichung der Achsenlängen vom Idealzustand der Kugel von 1 % bis 40 %  
20 möglich. Bevorzugt beträgt die Abweichung 25 % oder weniger, besonders bevorzugt 15 % oder weniger.

Die Mikropartikel können einen mittleren Durchmesser  $D_n$  (Zahlenmittelwert) von 1 nm bis 100  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 100 nm bis 15  $\mu\text{m}$ , und besonders bevorzugt von  
25 300 nm bis 3  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Es versteht sich, daß je nach Art des Mundpflegemittels der mittlere Durchmesser variieren kann.

30 Für die Anwendung in Mundpflegemittel besonders geeignet sind kleine Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 15  $\mu\text{m}$  oder weniger.

Die Oberfläche der sphärischen Partikel kann makroskopisch mit einer Himbeere verglichen werden, wobei die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche, wie Eindellungen oder Einschnitte, maximal 20 %, vorzugsweise 10 %, des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.

5

Die spezifische Oberfläche der Mikropartikel beträgt im allgemeinen von 1 m<sup>2</sup>/g bis 100 m<sup>2</sup>/g, vorzugsweise 1,5 m<sup>2</sup>/g bis 20 m<sup>2</sup>/g und besonders bevorzugt 3 m<sup>2</sup>/g bis 10 m<sup>2</sup>/g.

10 Weiter zeigen die erfindungsgemäß eingesetzten Partikel vorzugsweise eine Dispersität  $D = \text{Gewichtsmittelwert des Durchmessers } (d_w) / \text{Zahlenmittelwert des Durchmessers } (d_n)$  von 1,0 bis 10,0, insbesondere von 1,5 bis 5,0 und besonders bevorzugt von 2,0 bis 3,0.

15 Die hier benutzten Mittelwerte sind wie folgt definiert:

$d_n = \text{Summe } n_i \times d_i / \text{Summe } n_i = \text{Zahlenmittelwert}$

$d_w = \text{Summe } n_i \times d_i^2 / \text{Summe } n_i \times d_i = \text{Gewichtsmittelwert}$

$n_i = \text{Anzahl der Partikel mit Durchmesser } d_i,$

20  $d_i = \text{ein bestimmter Durchmesser,}$

$i = \text{fortlaufender Parameter.}$

In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff Gewicht ein gewichtetes Mittel, wodurch die größeren Durchmesser einen höheren Stellenwert erhalten.

25

Für die vorliegende Erfindung können auch Mikropartikel eingesetzt werden, deren Oberfläche modifiziert worden ist, beispielsweise durch Derivatisierung von funktionellen Gruppen wie den Hydroxylgruppen der Polyglucan Ausgangsverbindung.

30

Lineare wasserunlösliche Polyglucane im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Polysaccharide, die aus Glucanen als monomeren Bausteinen derart aufgebaut sind, daß die einzelnen Bausteine stets in der gleichen Art miteinander verknüpft

sind. Jede so definierte Grundeinheit oder Baustein hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon ausgenommen sind lediglich die beiden Grundeinheiten, die den Anfang bzw. das Ende des Polysaccharids bilden. Diese haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer und bilden die Endgruppen des linearen Polyglucans.

Besitzt die Grundeinheit drei oder mehr Verknüpfungen, wird von Verzweigung gesprochen. Dabei ergibt sich aus der Anzahl der Hydroxylgruppen pro 100 Grundeinheiten, die nicht am Aufbau des linearen Polymerrückgrats beteiligt sind und die Verzweigungen ausbilden, der sogenannte Verzweigungsgrad.

Erfindungsgemäß weisen die linearen wasserunlöslichen Polyglucane einen Verzweigungsgrad von maximal 8 % auf, d.h. sie haben maximal 8 Verzweigungen auf 100 Grundeinheiten. Vorzugsweise ist der Verzweigungsgrad kleiner 4 % und insbesondere maximal 2,5 %.

Besonders bevorzugt sind Polyglucane deren Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 4 %, vorzugsweise maximal 2 % und insbesondere maximal 0,5 %, und in den anderen Positionen, z. B. in 2- bzw. 3-Position, vorzugsweise jeweils maximal 2 % und insbesondere 1 % ist.

Besonders bevorzugt sind auch Polyglucane mit einer Verzweigung in 6-Position von kleiner 0,5 %.

Für die Erfindung sind insbesondere Polyglucane geeignet, die keine Verzweigungen aufweisen, bzw. deren Verzweigungsgrad so minimal ist, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist

Beispiele für bevorzugte wasserunlösliche lineare Polyglucane sind lineare Poly-D-glucane, wobei die Art der Verknüpfung unwesentlich ist, solange Linearität im Sinne der Erfindung vorliegt. Beispiele sind Poly-alpha-D-glucane, insbesondere Poly(1,4-alpha-D-Glucan), und Poly(1,3-beta-D-Glucane)

Für die vorliegende Erfindung beziehen sich die Präfixe "alpha", "beta" oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrat ausbilden und nicht auf die Verzweigungen.

5 Unter dem Begriff "wasserunlösliches Polyglucan" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag, Frankfurt, Auflage, 1987) entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien "wenig lösliche", "schwer  
10 lösliche", "sehr schwer lösliche" bzw. "praktisch unlösliche" Verbindungen fallen.

Im Fall der erfindungsgemäß verwendeten Polyglucane bedeutet dies, daß ~~mindestens 98 % der eingesetzten Menge, insbesondere mindestens 99,5 %, unter~~  
15 Normalbedingungen ( $T = 25\text{ °C} \pm 20\%$ ,  $p = 101325\text{ Pascal} \pm 20\%$ ) in Wasser unlöslich ist (entsprechend den Klassen 4 bzw. 5).

Für die vorliegende Erfindung sind schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, insbesondere sehr schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, bevorzugt.

20

"Sehr schwer löslich" entsprechend Klasse 6 kann durch folgende Versuchsbeschreibung veranschaulicht werden:

Ein Gramm des zu untersuchenden Polyglucans werden in 1 l entionisierten Wasser auf  $130\text{ °C}$  unter einem Druck von 1 bar erhitzt. Die entstehende Lösung bleibt nur  
25 kurzzeitig über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Abtrennung mittels Zentrifugation können unter Berücksichtigung der experimentellen Verluste mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden.

30

Die erfindungsgemäß eingesetzten Polyglucane können beliebigen Ursprungs sein, solange die vorstehend angegebenen Bedingungen in bezug auf die Begriffe "linear" und "wasserunlöslich" erfüllt sind.

Sie können natürlich oder auf biotechnischen Wege gewonnen sein.

Beispielsweise können sie aus natürlichen pflanzlichen oder tierischen Quellen durch Isolierung und/oder Aufreinigung erhalten werden.

5

Es können auch Quellen zum Einsatz kommen, die gentechnisch derart manipuliert worden sind, daß sie im Vergleich zu der unmanipulierten Quelle einen höheren Anteil an nicht oder vergleichsweise geringfügig verzweigten Polyglucanen enthalten.

10

Sie können auch durch enzymatische oder chemische Entzweigung aus nicht-linearen Polyglucanen hergestellt worden sein.

---

15

Dabei können nicht-lineare Polyglucane, die Verzweigungen enthalten, derart mit einem Enzym behandelt werden, daß es zur Spaltung der Verzweigungen kommt, so daß nach ihrer Abtrennung lineare Polyglucane vorliegen. Bei diesen Enzymen kann es sich beispielsweise um Amylasen, iso-Amylasen, Gluconohydrolasen, Cyclomaltodextrin-glucanotransferasen oder Pullulanasen handeln.

20

Biotechnische Methoden umfassen biokatalytische, auch biotransformatorische, oder fermentative Prozesse.

25

Lineare Polyglucane hergestellt durch Biokatalyse (auch: Biotransformation) im Rahmen dieser Erfindung bedeutet, daß das lineare Polyglucan durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z.B. von Mono- und/oder Disacchariden, hergestellt wird, indem ein sogenannter Biokatalysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vitro Biokatalyse“.

30

Lineare Polyglucane aus Fermentationen sind im Sprachgebrauch der Erfindung lineare Polyglucane, die durch fermentative Prozesse unter der Verwendung in der Natur vorkommende Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten oder unter der Verwendung von in der Natur nicht vorkommender

Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden allgemeiner Definition modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vivo Biokatalyse“.

Beispiele für derartige Mikroorganismen sind *Piichia pastoris*, *Trichoderma Reserii*, *Straphylokkus Carnosus*, *Escherichia Coli* oder *Aspergillus Niger*.

Vorteilhafte Verfahren für die biotechnische Gewinnung sind z. B. in der WO 95/31553 oder der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung der Anmelderin mit amtlichen Aktenzeichen 198 27 978.5 beschrieben.

Gemäß der WO 95/31553 werden Amylosucrasen zur Herstellung von linearen wasserunlöslichen Polyglucanen wie Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan mittels eines biokatalytischen Verfahrens verwendet.

Weitere geeignete Enzyme sind Polysaccharidsynthasen, Stärkesynthasen, Glycoltransferasen, 1,4- $\alpha$ -D-Glucantransferasen, Glykogensynthasen oder auch Phosphorylasen.

Es können auch modifizierte wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt werden, wobei die Polyglucane beispielsweise durch Veresterung und/oder Veretherung in einer oder mehreren nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten Positionen chemisch modifiziert worden sein können. Im Fall der bevorzugten 1,4 verknüpften Polyglucane kann die Modifizierung in 2-, 3- und/oder 6-Position erfolgen.

Modifikation im Sinne der Erfindung bedeutet, daß die vorhandenen Hydroxylgruppen, die nicht an der Verknüpfung beteiligt sind, chemisch verändert werden. Dies schließt eine Ringöffnung der Glucaneinheiten aus wie sie z.B. bei der oxidativen Carboxylierung oder der Hydrolyse erfolgt. Maßnahmen für derartige Modifizierungen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

So können lineare Polyglucane wie Pullulane, die an sich wasserlöslich sind, durch Modifizierung wasserunlöslich gemacht werden.

Für die vorliegende Erfindung werden bevorzugt wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt, die in einem biotechnischen, insbesondere in einem biokatalytischen oder einem fermentativen, Prozeß hergestellt worden sind, wobei biokatalytisch hergestelltes Polyglucan besonders bevorzugt ist.

Im Gegensatz zu Polyglucanen, die aus natürlichen Quellen, wie Pflanzen, isoliert werden, weisen die hierbei erhaltenen linearen wasserunlöslichen Polyglucane ein besonders homogenes Eigenschaftsprofil auf, z. B. in bezug auf die Molekulargewichtsverteilung, sie enthalten keine oder allenfalls nur in sehr geringen Mengen unerwünschte Nebenprodukte, die aufwendig abgetrennt werden müssen

oder allergene Reaktionen auslösen könnten, und lassen sich exakt spezifiziert auf einfache Weise reproduzieren.

Zwar können auch mit der chemischen oder enzymatischen Entzweigung vergleichsweise homogene Produkte erhalten werden. Jedoch verbleibt in vielen Fällen ein Rest an nicht oder nur unzureichend entzweigten Ausgangsmaterial, das nur schwer abgetrennt werden kann.

Biotechnische und insbesondere biokatalytische Methoden haben den Vorteil, daß direkt wasserunlösliche lineare Polyglucane erhalten werden können, wie z. B. die bevorzugten Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucane, die keine Verzweigungen enthalten, bzw. deren Verzweigungsgrad unterhalb der Nachweisgrenze herkömmlicher analytischer Methoden liegt.

Weiter können die Polyglucane in Form sogenannter alpha-amylaseresistenter Polyglucane eingesetzt werden wie sie am Beispiel von Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan in der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit amtlichen Aktenzeichen 198 30 618.0 der Anmelderin beschrieben sind.

Alpha-amylaseresistente Polyglucane können durch Herstellung einer Suspension oder Dispersion aus wasserunlöslichen Polyglucanen und Wasser, Erwärmen der Suspension oder Dispersion auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 100 °C, Abkühlenlassen der erhaltenen kleisterartigen Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 50 °C bis an den Gefrierpunkt, vorzugsweise 35 bis 15 °C, 27 bis 22 °C, 16 bis 0 °C oder 6 bis 2°C, über einen Zeitraum von 1 bis 72 h, vorzugsweise 1 bis 36 h und insbesondere 15 bis 30 h und Retrogradation der kleisterartigen Mischung bei einer gegenüber der Temperatur der erwärmten kleisterartigen Mischung erniedrigten Temperatur in einem Temperaturbereich von 90 bis 4 °C sowie gegebenenfalls Trocknung oder Entwässerung des erhaltenen Produktes, erhalten werden.

Das Polyglucan kann auch als thermoplastisches Polyglucan eingesetzt werden, das erhältlich ist durch Aufschmelzen von linearem wasserunlöslichen Polyglucan und Hinzufügen von mindestens 20 Gew.%, vorzugsweise mindestens 30 Gew.%, eines Weichmachers wie Sorbitol, Glycerin, deren Kondensationsprodukte und Oligomere, DMSO, Bernsteinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Apfelsäure, Weinsäure etc. bei ca. 170 °C.

Eine Beschreibung von geeigneten Maßnahmen und Eigenschaften von thermoplastischen Polyglucanen am Beispiel des bevorzugten linearen wasserunlöslichen Poly(1,4- $\alpha$ -D-Glucan)s gibt die nicht vorveröffentlichte deutsche Patentanmeldung der Anmelderin mit amtlichen Aktenzeichen 198 30 618.0, auf die hierfür ausdrücklich bezug genommen wird.

Die Molekulargewichte  $M_w$  (Gewichtsmittel, bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie im Vergleich zu einer Eichung mit Pullulanstandard) der erfindungsgemäß verwendeten linearen Polyglucane können in einem weiten Bereich von  $0,75 \times 10^2$  g/mol bis  $10^7$  g/mol variieren. Bevorzugt liegt das Molekulargewicht  $M_w$  in einem Bereich von  $10^3$  g/mol bis  $10^6$  g/mol und besonders bevorzugt von  $10^3$  g/mol bis  $10^5$  g/mol. Ein weiterer vorteilhafter Bereich ist von  $2 \times 10^3$  bis  $8 \times 10^3$ . Entsprechende Bereiche gelten für das bevorzugt eingesetzte Poly-1,4-D-glucan.



Die Molekulargewichtsverteilung bzw. Polydispersität  $M_w/M_n$  kann ebenfalls in weiten Bereichen je nach Herstellungsverfahren des Polyglucans variieren. Bevorzugte Werte sind von 1,01 bis 50, insbesondere von 1,01 bis 15, wobei kleine Polydispersitätswerte besonders bevorzugt sind, z.B. von 1,01 bis 2,5. Dabei nimmt die Polydispersität mit einer bimodalen Verteilung der Molekulargewichte zu.

Für die Herstellung der Mikropartikel kann ein einziges Polyglucan, insbesondere Poly-1,4-D-glucan und ganz besonders Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan oder Mischungen aus zwei oder mehreren Vertretern verwendet werden.

In einer weiteren Ausführungsform kann ein wasserunlösliches verzweigtes Polysaccharid, vorzugsweise ein Polyglucan, insbesondere ein Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan, oder ein Poly-1,3- $\beta$ -D-glucan, zugesetzt werden.

Es können auch Gemische aus zwei oder mehreren verzweigten Polysacchariden zugegeben werden.

Die verzweigten Polysaccharide können beliebigen Ursprungs sein. In diesem Zusammenhang wird auf die diesbezüglichen Erläuterungen für die linearen wasserunlöslichen Polyglucane verwiesen. Bevorzugte Quellen sind Stärke und Stärkeanaloga wie Glykogen. Falls erforderlich, kann in den verzweigten Polysacchariden der Anteil an linearen Strukturen durch geeignete Anreicherungsverfahren erhöht werden.

Für die Wasserunlöslichkeit gelten die gleichen Angaben wie für das lineare wasserunlösliche Polyglucan. Das Molekulargewicht kann für die verzweigten Polysaccharide auch höher liegen, z. B. Werte bis vorzugsweise  $10^9$  g/mol und mehr aufweisen.

Es können auch andere Polymere, insbesondere biokompatible oder bioabbaubare Polymere, beigemischt werden. Dabei hängt die Menge des oder der anderen Polymeren, die beigemennt werden, ohne daß die sphärische Gestalt und/oder

sonstige Eigenschaften der herzustellenden Mikropartikel verändert werden, stets von dem zugesetzten Polymer ab.

5 Zur Sicherstellung der gewünschten Eigenschaften der Mikropartikel sollte der Anteil an linearen wasserunlöslichen Polyglucan mindestens 70 Gew.%, insbesondere 80 Gew.% und vorzugsweise 90 Gew.%, bezogen auf den Gesamtgehalt an linearem wasserunlöslichen Polyglucan inkl. ggf. verzweigtes Polysaccharid und gegebenenfalls weitere Polymere, betragen.

10 Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform bestehen die Mikropartikel zu 100 Gew.% aus linearem wasserunlöslichen Polyglucan, insbesondere linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan, das vorzugsweise biokatalytisch erhalten worden ist.

---

15 Beispiele für Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel sind der Fällprozeß oder Sprühtrocknungsverfahren.

20 Die Herstellung der sphärischen Mikropartikel kann durch Lösen des wasserunlöslichen linearen Polyglucans oder einer Mischung von mehreren davon sowie gegebenenfalls weiterer Polymere in einem Lösungsmittel , z. B. DMSO , Einbringen der Lösung in ein Fällmittel , z. B. Wasser, vorzugsweise bei einer Temperatur von 20° C bis 60° C, bei Bedarf Kühlen der Lösung auf eine Temperatur von minus 10° C bis plus 10° C und Abtrennen der dabei gebildeten Teilchen erfolgen.

25 Hierbei kann der Lösevorgang des als Ausgangsmaterial verwendeten Polyglucans bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen erfolgen.

30 Die Konzentration an linearem wasserunlöslichem Polyglucan inkl. ggfs. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren in dem Lösungsmittel kann je nach Bedarf in weiten Grenzen variieren. Vorzugsweise liegt sie in einem Bereich von 0,02 g /ml bis 1,0 g/ml, insbesondere von 0,05 g/ml bis 0,8 g/ml und besonders bevorzugt von 0,3 g/l bis 0,6 g/l.

Beispiele für Fällmittel sind Wasser, Dichlormethan, ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan, Gemische aus Wasser und Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, wobei Wasser sowie ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan besonders bevorzugt sind.

5

Vorzugsweise wird das Verhältnis Lösungsmittel zu Fällmittel in einem Bereich von 1 : 1000 bis 1 : 4 (Teil Lösungsmittel / Teile Fällmittel), vorzugsweise 1 : 100 bis 1 : 10 und insbesondere 1 : 70 bis 1 : 30, ausgewählt.

10

Im allgemeinen ist es dabei unerheblich, in welcher Reihenfolge das Lösungsmittel und das Fällmittel zusammengebracht werden, z.B. ob das Fällmittel zum Lösungsmittel oder umgekehrt gegeben wird. Wichtig ist jedoch, daß eine schnelle Durchmischung gewährleistet wird.

15

Der Fällprozeß kann relativ langsam bei tiefer Temperatur über Nacht durchgeführt werden.

Er kann durch Variation der Temperatur und des Fällmittels beeinflußt und gesteuert werden.

Falls gekühlt wird, muß sichergestellt sein, daß das Gemisch aus Lösungsmittel und

20

Fällmittel liquide bleibt und nicht erstarrt.

Durch Mitverwendung geeigneter Zusatzstoffe läßt sich auf die Eigenschaften der Mikropartikel wie Größe, Oberflächenstruktur, Porosität etc. sowie auf die Prozeßführung Einfluß nehmen.

25

Geeignete Zusatzstoffe sind z. B. oberflächenaktive Stoffe wie Natriumdodecylsulfat, N-Methylgluconamid, Polysorbate (z. B. Tween (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycoether, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere (z. B. Pluronic (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycoethersulfate, generell Alkylsulfate und Fettsäureglycolester, und Zucker wie z. B. Fructose, Saccharose, Glucose, was-

30

serlösliche Cellulose oder heißwasserlösliches Poly-alpha-D-glucan wie z. B. native oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-glucane sowie stärkeanaloge Verbindungen.

Üblicherweise werden diese Zusatzstoffe dem Fällmittel zugesetzt. Die verwendete Menge hängt von dem jeweiligen Einzelfall sowie den erwünschten Partikeleigenschaften ab, wobei die Bestimmung der jeweils vorteilhaften Menge dem Fachmann geläufig ist.

5

Durch Zusatz von wasserlöslichen Cellulosederivaten zu dem Fällmittel lassen sich Mikropartikel mit besonders glatter Oberfläche erhalten, wobei die Tiefe der Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche der Mikropartikel im allgemeinen nicht mehr als 10 % des mittleren Durchmessers beträgt.

10

Beispiele von wasserlöslichen Cellulosederivaten sind Celluloseester und Celluloseether, deren Mischformen wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Carboxymethylcellulosen, Celluloseacetate,

Cellulosebutyrate, Cellulosepropionate, Celluloseacetobutyrate,

15

Celluloseacetopropionate, Cellulosenitrate, Ethylcellulosen, Benzylcellulosen, Methylcellulosen etc.

Es können auch Mischungen von verschiedenen wasserlöslichen Cellulosederivaten eingesetzt werden.

20

Unter dem Begriff "wasserlösliche Cellulosederivate" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 9. Auflage, 1987) unter die Kategorie sehr leicht löslich bis schwer löslich fallen.

25

Die Konzentration des wasserlöslichen Cellulosederivats in dem Fällmittel ist nicht weiter kritisch. Die Obergrenze ergibt sich zwangsläufig aus der resultierenden Viskosität und damit der Verarbeitbarkeit der entstehenden Lösung.

30

Als vorteilhaft haben sich Konzentrationen von 2 g (Cellulosederivat)/l (Fällmittel) bis 150 g/l, vorzugsweise von 5 g/l bis 80 g/l und insbesondere 8 g/l bis 20 g/l, erwiesen.

Der Anteil an besonders kleinen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 2  $\mu$ m kann gesteigert werden, indem dem Fällmittel heißwasserlösliches Poly-alpha-D-glucan zugesetzt wird.

- 5 Es können hierfür dieselben Poly-alpha-D-glucanverbindungen eingesetzt werden wie sie auch im Zusammenhang mit dem linearen wasserunlöslichen Polyglucan genannt worden sind, soweit diese das Merkmal heißwasserlöslich erfüllen.

10 Bevorzugte Beispiele sind native oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-glucane sowie stärkeanaloge Verbindungen.

Unter stärkeanalogen Verbindungen werden Verbindungen verstanden, die aus ~~Poly-alpha-D-glucanen bestehen, aber nicht pflanzlichen Ursprungs sind.~~ Ein Beispiel hierfür ist Glykogen oder Dextran.

- 15 Die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane können als Mischung aus einem linearen und einem verzweigten Anteil eingesetzt werden, wie sie z.B. in Stärke vorliegt. In diesem Fall sollte der Anteil an linearem Poly-alpha-D-glucan mehr als 15 Gew.%, vorzugsweise 50 bis 99,5 Gew.%, insbesondere 60 bis 90 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 65 bis 80 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge Poly-alpha-D-glucan im Fällmittel, betragen.
- 20

Sie können aber auch aus verzweigten Strukturen bestehen, wie sie z.B. im Amylopektin oder im Glykogen vorliegen.

- 25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet "heißwasserlöslich", daß die Poly-alpha-D-glucane bei Raumtemperatur im wesentlichen unlöslich sind, wobei vorzugsweise der gleiche Maßstab wie für den Begriff "wasserunlöslich" in Zusammenhang mit linearen Polysacchariden gilt.

- 30 Unter dem Begriff "Lösung" bzw. "Löslichkeit" werden insbesondere auch Suspensionen bzw. die Ausbildung von Suspensionen verstanden wie sie bei der Lösung von Stärke auftreten.

Beispielsweise zeigen die erfindungsgemäß bevorzugten heißwasserlöslichen Stärken bei Raumtemperatur so gut wie keine Löslichkeit in Wasser, während die sogenannten kaltwasserlöslichen Stärken unter diesen Bedingungen leichter löslich sind.

5

Die heißwasserlöslichen Stärken sind insbesondere dadurch charakterisiert, daß sie bei Erhitzen unter Eigendruck, z.B. in einem Autoklaven, auf eine Temperatur im Bereich von etwa 100 bis etwa 160 °C Lösungen bilden, wobei die jeweilige Temperatur von der Art der Stärke abhängt.

10

Beispielsweise kann Kartoffelstärke bei ca. 100 °C bis zur völligen Auflösung gekocht werden, während Maisstärke eine Temperatur von ca. 125 °C erfordert.

15

Für das erfindungsgemäße Verfahren werden die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane dem Fällmittel vorzugsweise in maximaler Konzentration zugesetzt, d.h. es wird eine gesättigte Lösung hergestellt.

Weitere geeignete Bereiche sind von mehr als 0,001 Gew.% bis 10 Gew.%, bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% und insbesondere von 0,05 Gew.% bis 0,5 Gew.%, bezogen auf die eingesetzte Menge an Fällmittel.

20

Im Fall von thermoplastischen Polyglucanen können die Zusatzstoffe vorteilhafterweise als Weichmacher oder in Ergänzung der Weichmacher in die thermoplastische Mischung eingemischt werden, so daß eine trockene Pulvermischung vorliegt, die dann zu den Mikropartikeln verarbeitet werden kann, wobei der Bildungsprozeß der Mikropartikel auch erst in der endgültigen Rezeptur unter Einmischung der thermoplastischen Polyglucane erfolgen kann.

25

30

Eine ausführliche Beschreibung der hier verwendeten Mikropartikel, ihrer Herstellung und der dafür einsetzbaren wasserunlöslichen linearen Polyglucane findet sich in den prioritätsälteren, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldungen der Anmelderin mit Aktenzeichen 197 37 481.6, 198 03 415.6, 198 16 070.4, 198 30 618.0, 198 27 978.7, 198 39 216.8, 198 39 214.1 und 198 39 212.5 auf die für die vorliegende Beschreibung bezug genommen wird.

Weiter zeichnen sich die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel durch eine hohe Biokompatibilität aus.

Für die Biokompatibilität der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel ist insbesondere der naturidentische Charakter der für die Herstellung verwendeten wasserunlöslichen linearen Polyglucane sowie von deren Abbauprodukten von hoher Bedeutung.

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Gewichtsprozentangaben für die Zusammensetzung der Mundpflegemittel auf das Gesamtgewicht des Mundpflegemittels.

Die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel können je nach Art und Anwendungsgebiet bis zu 90 Gew.%, insbesondere bis zu 70 Gew.%, vorzugsweise 2 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere 15 Gew.-% bis 45 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 Gew.-% bis 25 Gew.-% Mikropartikel, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung enthalten.

Im folgenden wird die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mundpflegemittel näher erläutert.

Der Rahmenaufbau einer Zahnpasta enthält im wesentlichen 15 – 60 Gew.-% Putzkörper, bis 40 Gew.-% Feuchthaltemittel, die das Austrocknen verhindern sollen, bis ca. 2 Gew.-% Bindemittel, welche die Viskosität und cremige Konsistenz des Stranges bedingen, bis ca. 0,2 Gew.-% Konservierungsmittel zur Verhütung der bakteriellen Zersetzung insbesondere von Binde- und Feuchthaltemitteln, bis ca. 2,0 Gew.-% Tenside, und weitere Zusatzstoffe, wie Süßungsmittel (bis ca. 0,1 Gew.-%) zur Geschmacksverbesserung, Aromatisierungsmittel (bis ca. 1 Gew.-%) und spezielle Wirkstoffe.

Zahnpulver unterscheiden sich von den Zahncremes vor allem dadurch, daß sie keine Feuchthaltemittel enthalten, dafür kann ihr Putzkörperanteil bis zu 90 Gew.-% betragen.

Beispiele für Putzkörper, die neben den erfindungsgemäßen Mikropartikeln eingesetzt werden können, sind Aluminiumhydroxid, Kalziumcarbonat, Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kalziumhydrogenphosphat, Kieselsäure, Natrium-Aluminium-Silicate mit beispielsweise Zeolithstruktur  $(\text{Na}_{12} (\text{AlO}_2)_{12} (\text{SiO}_2)_{12} \times 27 \text{H}_2\text{O})$ , unlösliches Natriummetaphosphat  $(\text{Na PO}_3)_n$  und Hydroxylapatit.

Beispiele für Feuchthaltemittel sind Polyole, wie Glycerol, Propylenglycol, Sorbitol und Xylitol.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt in dem erfindungsgemäßen Mundpflegemittel das Verhältnis Mikropartikel zu Feuchthaltemittel – soweit Feuchthaltemittel zugesetzt werden – 4 : 1 bis 1 : 4, vorzugsweise 3 : 1 bis 1 : 3 und insbesondere 2 : 1 bis 1 : 2.

---

Beispiele für Bindemittel sind neben den erfindungsgemäßen Mikropartikeln Cellulosederivate, Carageen und Kieselsäuren.

Beispiele für Konservierungsmittel sind 4-Hydroxybenzoesäureester oder Natriumbenzoat.

Beispiele für Süßungsmittel sind Saccharin, Natrium- und Kalziumcyclamat, Sorbit und andere Süßstoffe, die nicht kariogen sind.

Beispiele für Aromatisierungsmittel sind Pfefferminzöl, Kraußminzeöl, Wintergrünöl, Myrrhe sowie insbesondere für Kinderzahnpasten Fruchtaromen.

Spezielle Wirkstoffe können zum Beispiel Fluorverbindungen für die Kariesprophylaxe sein, wie Natriumfluorphosphat, Alkalifluoride, Zinkfluorid und Quarz ammoniumfluoride. Weiter können Wirkstoffe zur Pflege des entzündeten Zahnfleisches zugegeben werden, wie Azulen, Allantonin und Bisabolol, sowie Pflanzenextrakte (Kamille, Myrrhe etc.)



Zur Verminderung der Empfindlichkeit können Strontiumsalze, Kaliumnitrate und Citrate zugesetzt werden.

5 Soweit die Zahnpasta oder das Zahnpulver gegen farbige Belege und Flecken auf den Zähnen wirken soll, können sie einen besonders hohen Abrasivanteil enthalten.

10 Eine Weißung der Zahnpasta wird durch die erfindungsgemäßen Mikropartikel selbst oder bei Bedarf, wenn zum Beispiel die Mikropartikel nur in geringen Mengen zugesetzt werden, um beispielsweise als Träger für Wirkstoffe zu wirken, durch Zusatz von Titandioxid bewirkt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Mundpflegemittel ein Mundwasser sein. Allgemein dienen Mundwässer weniger der

15 Reinigung der Zähne und der Mundhöhle, sondern vielmehr der Erfrischung und Maskierung von Mundgeruch. In erfindungsgemäßen Mundwässern dienen daher die Mikropartikel vorzugsweise als Trägermaterial für Zusätze wie Aromastoffe, Süßstoffe und spezielle pflegende Wirkstoffe.

20 Mundwässer enthalten im wesentlichen 20 : 1 bis etwa 2 : 1 einer Wasser-Ethyl-Alkohol-Lösung und weitere Zusätze wie Aromen, Süßungsmittel, Feuchthaltemittel und Tenside, wie sie zum Beispiel vorstehend beschrieben worden sind.

25 Beispiele für Tenside sind Natriumlaurylsulfat, Natriumlauroylsarcosinat, medizinische Salze, Palmkernfettsäuretaurid, Natriumlaurylsulfoacetat, Kokosfettsäuremonoglyceridsulfonat und Betaine.

Der Rahmenaufbau eines Mundwassers enthält üblicherweise von etwa 5 Gew.-% bis etwa 60 Gew.-% Ethylalkohol, bis etwa 20 Gew.-% eines Feuchthaltemittels, bis etwa 2,0 Gew.-% eines Dispergierhilfsmittels, bis etwa 0,5 Gew.-% Süßstoff, bis etwa 0,3 Gew.-% Aromastoff und der Rest Wasser.

30 Aufgrund der guten Dispergierbarkeit der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel eignen sich die erfindungsgemäßen Mundwässer besonders gut auch für die Anwendung als Mundspray in Druckgaspackungen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel Pastillen und Kaugummi für die Mundhygiene sein.

5 Pastillen dienen insbesondere der Vermittlung eines frischen Mundgeruchs. In diesem Fall können die Mikropartikel als Tablettenbindemittel eingesetzt werden und zudem als Trägermaterial für Zusätze, wie Aromen etc., wirken.

10 Kaugummi für die Mundpflege dienen insbesondere der schnellen Reinigung, soweit eine Reinigung mit der Zahnbürste nicht möglich ist, zum Beispiel unterwegs, und gleichzeitig zur Kaschierung von Mundgeruch. In diesem Fall können die Mikropartikel insbesondere als Putzmittel wirken und als Trägermaterial für Zusätze, wie Aromastoffe und weitere Zusätze, wie sie in derartigen Kaugummis üblich sind.  
Kaugummis enthalten üblicherweise Homo- und Copolymere, wie Polyethylether,  
Polyvinylisobutylether, Polyisobutylen, Polyvinylacetate und andere.

15 Ein weiteres Anwendungsgebiet für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel ist die Gebiß- und Prothesenpflege. Mittel hierfür werden im folgenden als „Gebißreiniger“ zusammengefaßt. Gebißreiniger sind üblicherweise Brausetabletten und Pulver zum Auflösen in Wasser. Sie enthalten üblicherweise Tenside, Komplexbildner, Perverbindungen, Mittel zur Einstellung des Ph-Wertes, Kohlendioxidabspalter und  
20 weitere Zusätze, wie zum Beispiel Enzyme, die durch Eiweißspaltung die Reinigung fördern.

Bei der Anwendung in Gebißreiniger können die Mikropartikel insbesondere als  
25 Träger von Wirkstoffen wirken, die diese allmählich freisetzen. Dies ist von besonderer Bedeutung für Langzeitreinigungsprodukte, in denen das Gebiß oder die Prothese mehrere Stunden, zum Beispiel über Nacht, verbleiben müssen.

30 Es versteht sich, daß für die erfindungsgemäßen Mundpflegemittel auch weitere Bestandteile und Formulierungen verwendet werden können, wie sie zahlreich in der Literatur beschrieben sind. Beispielsweise wird in diesem Zusammenhang auf die Monographie „Kosmetik, Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel“, herausgegeben von Wilfried Umbach, Seiten 181 bis 223, (1988) Georg

Thieme Verlag Stuttgart, New York, und „Kosmetische Mittel zur Zahn- und Mundpflege“ in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Seiten 191 bis 197, verwiesen.

5 In diesen Literaturstellen sind weitere Beispiele für die vorstehend genannten Komponenten von Mundpflegemitteln sowie Rezepturbeispiele gegeben, wie sie prinzipielle auch für die vorliegende Erfindung angewendet werden können.

10 Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand einzelner Ausführungsbeispiele beschrieben, wobei diese Beispiele der Veranschaulichung der Erfindung dienen sollen und die vorliegende Erfindung nicht beschränken.

---

**Beispiel 1**

In-vitro-Produktion eines linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan in einem biokatalytischen Prozeß mit Amylosucrase.

5 In ein sterilisiertes (Dampfsterilisation) 25 l-Gefäß werden 15 l einer 20 %-igen Saccharose Lösung gegeben. 120 ml des Enzymextrakts, Amylosucrase enthaltend, wird in einer Portion zugegeben. Die Enzymaktivität beträgt in diesem Experiment 20 units (1 unit = 1  $\mu$ mol Saccharose  $\times$  min<sup>-1</sup>  $\times$  mg Enzym). Die Apparatur wird mit einem ebenfalls sterilisierten KPG-Rührer versehen. Das Gefäß wird verschlossen, bei 39° C aufbewahrt und gerührt. Bereits nach einer Zeit von wenigen Stunden bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wird nach einer Zeitdauer von 54 Stunden beendet. Der Niederschlag wird abfiltriert und zur Abtrennung niedermolekularer Zucker zweimal mit Wasser gewaschen. Der im Filter verbleibende Rückstand wird bei 38° C im Trockenschrank unter Anlegung eines Vakuums mit Hilfe einer Membranpumpe (Firma Vacuubrand GmbH & Co., CVC 2) getrocknet. Die Masse beträgt 893 g (Ausbeute 59 %). (Molekulargewichte:  $M_w$  = 9.000 g/mol;  $M_n$  = 4.400 g/mol;  $M_w/M_n$  = 2,05; GPC, Lösungsmittel DMSO, Eichung mit Pullulanstandards).

20 **Beispiel 2**

Herstellung von Mikropartikeln aus Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan

25 200 g Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan werden in etwa 1 l Dimethylsulfoxid (DMSO, p. a. von Ridel-de-Haen) bei 50° C innerhalb schnell gelöst. Die Lösung wird in 8 l bidestilliertem Wasser unter Rühren durch einen Tropftrichter langsam hinzugegeben. Der Ansatz wird über Nacht 4° C gelagert. Die feine Suspension der Partikel wird durch Dekantierung abgetrennt. Der Bodensatz wird aufgeschlämmt und zentrifugiert (Ultrazentrifuge RC5C: je 5 Minuten bei 5.000 Umdrehungen pro Minute). Der feste Rückstand wird insgesamt drei Mal mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und zentrifugiert. Die Feststoffe werden gesammelt und die noch feuchte Suspension von ca. 1000 ml gefriergetrocknet (Christ Delta 1-24 KD). Es werden 176 g weißer Feststoff isoliert (Ausbeute 88 %). Die Oberfläche der Partikel

ist sphärischer Gestalt. Die Partikeldurchmesser liegen in der Mehrheit im Bereich von 2-3  $\mu\text{m}$ . Die spezifische Oberfläche beträgt 3,75  $\text{m}^2/\text{g}$  (Methode: Sorptomatic 1990 (Fa. Fisons Instruments)).

### 5 Beispiel 3

500 mg Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70° C gelöst. Die DMSO-Lösung wird in 100 ml bidestilliertem Wasser unter Rühren eingetropft und die Lösung über Nacht bei 5° C aufbewahrt. Die feine milchige Suspension wird für 15 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Der Bodensatz wird mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Der Vorgang wird noch zwei Mal wiederholt. Die Suspension wird im Anschluß gefriergetrocknet. Es werden 311 mg weißer Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucanpartikel erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 62 % farbloser Mikropartikel.

### Beispiel 4

Herstellung von Zahnpasten unter Verwendung der Mikropartikel nach Beispiel 2

20 Zwei Zahnpasten mit der Zusammensetzung gemäß der folgenden Tabelle wurden bewertet.

Beide Zahnpasten zeigten ausgezeichnete Putzergebnisse, veränderten auch nach längerer Öffnungszeit ihre Konsistenz nicht und wurden bei einer subjektiven Bewertung durch Testpersonen in bezug auf ihre sensorische Eigenschaften, z.B. Anfühlen beim Zähneputzen, sehr positiv bewertet

5

	Komponente	Gehalt (Gew.%)	
		Beispiel a	Beispiel b
	Carboxymethylcellulose	1,5	1,5
	Glycerin	40,0	30,0
10	Titandioxid	2,0	2,0
	Calciumcarbonat	5,0	7,5
	Natriumdodecylsulfat (SDS)	1,0	1,0
<hr/>			
	Mikropartikel	20,0	17,5
15	Rest Wasser		

## Patentansprüche

1. Mundpflegemittel, die als wesentlichen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthalten, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
2. Mundpflegemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die sphärische Mikropartikel einen mittleren Durchmesser von 1 nm bis  $\mu\text{m}$  haben.
3. Mundpflegemittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche maximal 20 % des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.
4. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel in dem Mundpflegemittel in einer Menge von bis zu 90 Gew. % enthalten sind, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mundpflegemittels.
5. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan und/oder Poly-1,3- $\beta$ -D-glucan, insbesondere Poly-1,4- $\alpha$ -D-glucan, ist.
6. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche lineare Polyglucan nach einer biotechnischen Methode erhalten worden ist.
7. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan biokatalytisch erzeugt worden ist.

8. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an wasserunlöslichen linearen Polyglucan in den Mikropartikeln mindestens 70 % beträgt, bezogen auf den Gesamtgehalt an Polyglucan inkl. gegebenenfalls verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren.

9. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel zu 100 % aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

10. Mundpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mundpflegemittel ausgewählt ist unter Mundwässer, Mundpulver, Mundpillen, Mundsprays, Gebiß-, Prothesen und Zahnpflegemittel und Plaquefärbetabletten.

11. Mundpflegemittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Zahnpflegemittel ausgewählt ist unter Zahnpasten, Zahngelen, Zahnreinigungspulver Kaugummi.

12. Verwendung von Mikropartikeln, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen, in Zahnpflegemitteln.



## ZUSAMMENFASSUNG

5 Mundpflegemittel enthaltend sphärische Mikropartikel auf Basis linearer wasserunlöslicher Polyglucane

Die vorliegende Erfindung betrifft Mundpflegemittel, die als wesentlichen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthalten, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**